

A levoszimendán perioperatív alkalmazása a szívsebészetben

Magyar ajánlás

Szudi László dr.¹ ■ Székely László dr.² ■ Sági Erzsébet dr.³
 Prodán Zsolt dr.³ ■ Szolnoky Jenő dr.⁴ ■ Csomós Ákos dr.⁴
 Nyolczas Noémi dr.⁴ ■ Paulovich Erzsébet dr.⁵ ■ Németh Endre dr.⁵
 Hartyánszky István dr.⁶ ■ Zima Endre dr.⁶ ■ Sax Balázs dr.⁶
 Bertalan Andrea dr.⁷ ■ Hejmel László dr.⁷ ■ Bogáts Gábor dr.⁸
 Babik Barna dr.⁹ ■ Gombocz Károly dr.¹⁰ ■ Szerafin Tamás dr.¹¹
 Koszta György dr.¹² ■ Molnár Andrea dr.¹¹

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, ¹Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály,

²Szívsebészeti Osztály, ³Gyermek Szívgyógyászati Központ, Budapest

⁴Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ⁵Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika,

⁶Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ⁸II. Belgyógyászati Klinika Szívsebészeti Osztály,

⁹Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

¹⁰Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Zalaegerszeg

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, ¹¹Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika,

¹²Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen

Az alacsony perctérfogat szindróma jelentősen emeli a szívűtétek szövődményeit és a halálozást, megnyújtja az intenzív osztályos és kórházi tartózkodási időt. A kezelésére alkalmazott catecholamininterápiának nemkívánatos szisztémás és kardiális mellékhatásai lehetnek. A levoszimendán érzékenyebbé teszi a szívizom kalciumcsatornáit kalciumra, és megnyitja az adenosin-trifoszfát (ATP)-szenzitív káliumcsatornákat (K_{ATP}) is. Ennek köszönhetően javítja a szív teljesítményét, nem növeli a szívizom oxigénigényét, valamint védőhatást fejt ki a szívre és számos egyéb szervre is. A korábbiakban megjelent irodalom és szakértői vélemények alapján 2015-ben publikálták a szakértői véleményeket tartalmazó európai dokumentumot a levoszimendán szívsebészeti perioperatív alkalmazásáról. Ennek figyelembevételével, továbbá a hét magyar szívcentrum és a gyermekszívcentrum (szívsebész, aneszteziológus és kardiológus képviselőinek) bevonásával kidolgoztuk a magyar ajánlást, melynek két meghatározó pillére van: az irodalmi evidenciák és a magyar centrumok képviselőinek tapasztalatai. Az áttekintett területek: koszorűérűtétek, billentyűűtétek, keringéstámogató eszközök és szívtranszplantáció, mind felnőtt, mind gyermek szívsebészeti beavatkozások vonatkozásában.

Orv Hetil. 2018; 159(22): 870–877.

Kulcsszavak: alacsony perctérfogat szindróma, szívűtét, levoszimendán, kardioprotektív hatás

Perioperative use of levosimendan in cardiac surgery

Hungarian recommendation

Low output syndrome significantly increases morbidity and mortality of cardiac surgery and lengthens the durations of intensive care unit and hospital stays. Its treatment by catecholamines can lead to undesirable systemic and cardiac complications. Levosimendan is a calcium sensitiser and adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium channel ($I_{K_{ATP}}$) opener agent. Due to these effects, it improves myocardium performance, does not influence adversely the

balance between O₂ supply and demand, and possesses cardioprotective and organ protective properties as well. Based on the scientific literature and experts' opinions, a European recommendation was published on the perioperative use of levosimendan in cardiac surgery in 2015. Along this line, and also taking into consideration cardiac surgeon, anaesthesiologist and cardiologist representatives of the seven Hungarian heart centres and the children heart centre, the Hungarian recommendation has been formulated that is based on two pillars: literature evidence and Hungarian expert opinions. The reviewed fields are: coronary and valvular surgery, assist device implantation, heart transplantation both in adult and pediatric cardiologic practice.

Keywords: low output syndrome, cardiac surgery, levosimendan, cardioprotective effect

Szudi L, Székely L, Sági E, Prodán Zs, Szolnoky J, Csomós Á, Nyolczas N, Paulovich E, Németh E, Hartyánszky I, Zima E, Sax B, Bertalan A, Hejmel L, Bogáts G, Babik B, Gombocz K, Szeráfin T, Koszta Gy, Molnár A. [Perioperative use of levosimendan in cardiac surgery. Hungarian recommendation]. *Orv Hetil.* 2018; 159(22): 870–877.

(Beérkezett: 2018. február 9.; elfogadva: 2018. március 11.)

Idegen szavak, rövidítések

Antiinflammatorikus = gyulladás kialakulását gátló; Anti-stunning = csökkenti annak valószínűségét, hogy az oxigénhiányos állapot után egyes szívizomrostok átmenetileg ne működjenek; Antiischaemiás = véd az oxigénhiányos állapottal szemben; ATP = adenosin-trifoszfát – a sejtek energiaigényes folyamataihoz szükséges; BNP = B-típusú natriureticus peptid; CABG = coronariaartéria-bypassgraft; Citokinek = a sejt-kommunikációban, így az immunválaszban jelentős szerepet játszanak; ECMO = extracorporalis membránoxigenizáció; EF = ejekciós frakció, hány százalékát löki ki a szív a diasztolében befolyt vérnek; FAC = (fractional area change) a szív egy bizonyos metszetében a kamra területének százalékos változása szisztolében diasztolében; Foszfodiészterázgátló = a foszfodiészteráz bontja a ciklikus adenosin-monofoszfátot (cAMP-t), s ennek gátlása javítja a szívizom-kontrakciót; Hibernált szívizom = életképes, de átmeneti oxigénhiány miatt nem működő szívizom; Hipoperfúzió = a szövetek nem kapnak elég vért az anyagcseréjük fenntartására; IABP = intraaorticus ballonpumpa, az arteria femoralison felvezetett eszköz, amely a vért diasztolében a coronariák és az agy felé tereli az alsó testfél rovására; IL6 = interleukin-6, citokin, a gyulladásos válaszreakcióban szerepe van; Inodilatator = fokozza a szívizom-összehúzódás erejét, és támogatja a perifériás ereket; Inotrop támogatás = olyan gyógyszer, amely a szívizom összehúzódásának erejét fokozza; Ischaemiás-reperfúziós károsodás = az oxigénhiány után újra induló keringés oxigén-szabadgyökök és más káros anyagok felszabadulásával jár; Kalciumérzékenyítő = fokozza a szívizom érzékenységét kalciumra, ezáltal alacsonyabb kalciumkoncentráció mellett jobb kontrakció lesz; Kamrai remodelling = megváltozik a kamra alakja, ezzel csökken az összehúzódás hatékonysága; Coronaria-bypassműtét = a szívkoszorúér szűkületét áthidaló műtét vénával vagy artériával; Luzitrop = a bal kamra ellazulását elősegítő gyógyszer; Metabolit = lebomlási termék; NYHA = (New York Heart Association) New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság; PCI = percutan coronariaintervenció – a koszorúerek katéteres úton történő megnyitása; Percutáns = a szív által 1 perc alatt kilökött vér mennyisége; Perioperatív időszak = közvetlenül a műtét előtti, alatti és utáni időszak; Prekondicionáló = felkészíti a szívet az oxigénhiányos állapotra; Permeabilitás = a sejthártya átjárhatósága; Preopera-

tív = műtét előtti időszak; Posztoperatív = műtét utáni időszak; Pulzatilitási index = (ASV – ADV) / AMV, ahol ASV: szisztolés áramlási sebesség, ADV: diasztolés áramlási sebesség, AMV: átlagos artériás áramlási sebesség Doppler-ultrahanggal mérve; Reperfúzió = újra meginduló véráramlás; SIRS = szisztémás gyulladásos válasz szindróma, a szervezet reakciója külső agresszióra, amely a szepszishez hasonló képet ad, de nincs kórokozó; Szívindex = a testfelszínre vonatkoztatott, egy perc alatt továbbított vér; TAPSE = (tricuspidalis annular plane systolic excursion) szisztolében a tricuspidalis annulus elmozdulása a szívcsúcs felé; TNF α = tumornekrózis-faktor, a gyulladásos válaszreakcióban játszik szerepet; VAD = (ventricular assist device) keringéstámogató eszköz; Vasodilatator = értágító gyógyszer; Vasopressor = érösszehúzó gyógyszer

Ellentétben az eseménytelen műtét utáni 1% körüli halálozással, a szív-műtétek perioperatív időszakában fellépő alacsony perctérfogat szindróma miatti halálozás a 16,9%-ot is elérheti [1]. Szív-tüdő motorral fenntartott mesterséges keringés, úgynevezett extracorporalis keringés kapcsán előfordulhat, hogy a szövetek vérellátása nem kielégítő. Emellett szinte mindig kialakul valamilyen fokú gyulladásos reakció, amely szisztémás gyulladásos válasz szindrómát (SIRS) és többszervi elégtelenséget is okozhat. Az utóbbiak között a műtét utáni veseelégtelenség a leggyakoribb [2, 3].

A perioperatív időszakban alkalmazott inotrop támogatás javítja a balkamra-funkciót, ugyanakkor károsíthatja az életképes, de hibernált szívizmot, és ritmuszavarokhoz vezet. Ez akár a halálozás növekedéséhez vezethet [4]. A kalciumérzékenyítő levoszimendánnak pozitív inotrop és értágító hatásai mellett szívvédő, prekondicionáló [5], antiischaemiás és anti-stunning [6] hatásai is vannak. A levoszimendán nem befolyásolja hátrányosan a szívizom O₂ ellátás-felhasználás egyensúlyát [7]. *Harrison és mtsai* metaanalízisében rossz balkamra-funkciójú betegeknek a műtét előtt adva szignifikánsan csökkentette a halálozást, a műtétet követő veseelégtelenséget és a

szívizom-károsodást [8]. A Bayesian-hálózat metaanalízisben [9] a levoszimendán volt az egyetlen inodilatator, mely a halálozást csökkentette.

A szívűtékek során történő levoszimendánalkalmazás körülményei a vérvesztés, a folyadékterek közti gyors ártrendeződés és a kialakuló SIRS miatt mások, mint a kardiológiai alkalmazások kapcsán. Emiatt célszerű a levoszimendán alkalmazását a szívűtékek körülményeire adaptálni, ami az indikációkat, a beadás módját és a mellékhatások kezelését is érinti [10]. Mivel az egyes centrumok tapasztalata némileg eltérő, ezért szükségesnek látjuk egy közös magyar ajánlás kidolgozását az európai mellett.

A levoszimendán farmakokinetikája

A levoszimendán pozitív inotrop hatása a troponin-C-hez történő kötődésével és kalciumérzékenyítő hatásával magyarázható. Értágító tulajdonsága az érfalsimaizom felszíni membránja (sarcolemma) K_{ATP} -csatornáinak nyitásával állhat összefüggésben. A sarcolemma és a mitokondrium ATP-szenzitív K^+ -csatornáinak aktiválásával csökkenti a Ca^{++} felszaporodását, stabilizálja a mitokondrium belső membránjának permeabilitását, ezáltal csökkenti a sejthalál valószínűsége és az ischaemiás-reperfúziós károsodás mértéke [11]. A levoszimendán olyan citokin szintjét is csökkenti [12], melyek révén a kamrai remodeling mértéke is mérsékelhető. A fenti hatásokon kívül foszfodiészterázgátló hatással is rendelkezik.

Prekondicionáló hatás

A levoszimendán farmakológiai prekondicionáló hatásáért a mitokondriumok ATP-szenzitív K^+ -csatornáinak kinyitása lehet felelős, mely az ischaemiás-reperfúziós károsodást is mérsékli [13]. Ezzel összhangban állatkísérletes modellekben az infarktus kiterjedése koszorúér-elzáródás után csökkent [14, 15].

Anti-stunning, antiischaemiás hatás

Szívizom-„stunning” akkor történik, amikor az akut oxigénhiányt követően a keringés újraindulása átmenetileg károsítja a szívizom összehúzó funkcióját. Az ismételt oxigénhiányos epizódoknak összegződő hatásuk van, amely kamradiszfunkcióhoz vezet. Több tanulmány bizonyította, hogy levoszimendán alkalmazásakor akut coronaria szindrómás és infarktusos betegeknek csökken a PCI utáni rosszul mozgó és nem mozgó szívizomszegmensek száma [16–18]. Kísérletes körülmények között megelőzőképpen adva csökkentette az oxigénhiányos terület kiterjedését is [19].

Neurohormonális és antiinflammatorikus hatás

Krónikus szívelégtelenségben a levoszimendán csökkenti a BNP-szintet, és párhuzamosan javítja a szív szisztolés és diasztolés funkcióit. Ilyenkor csökken a TNF α , az IL6 és a proapoptotikus faktorok (sFas- és Fas-ligand) szintje. Szepszisben és akut szívelégtelenségben (AHF) gátolja a reaktív oxigéngyökök felszabadulását a granulocytákból. Ezeken kívül javítja az endothelfunkciót, és ezáltal javítja a koszorúér-keringést is [12].

A vesefunkcióra gyakorolt hatás

Bragadottir és mtsai [20] a levoszimendán és a dopamin veseműködésre gyakorolt hatását hasonlították össze. A dopamin csak a vese vérátáramlását növelte, de a glomerularis filtrációt nem befolyásolta. A levoszimendán növelte a vese vérátáramlását, csökkentette a veseerek ellenállását, és növelte a glomerularis filtrációt is. Szívűtékek adatait vizsgáló metaanalízisben szignifikánsan csökkentette a dialízisigényt, és javította a vesefunkciót [9, 20–22].

Májfunkció

Alvarez és mtsai [23] huszonöt, alacsony perctérfogat szindrómás beteget randomizáltak dobutaminra és levoszimendánra. A levoszimendán jobban emelte a szívin-dexet, a portális keringést és a pulzatilitási indexet. A dobutamin csak a v. portae keringését fokozta, a levoszimendán mind a v. portae, mind az a. hepatica keringését javította.

A gyomormucosa oxigenizációja

Schwarte és mtsai [24] a levoszimendának, a milrinonnak és a dobutaminnak a gyomormucosa oxigenizációjára kifejtett hatását hasonlították össze kutyákon. A levoszimendán jobban fokozta a bél mucosa oxigenizációját azonos O_2 -szállítás mellett, és nem növelte az O_2 -fogasztást.

Összességében a levoszimendán kedvező hatásában az inodilatator hatás mellett komoly szerepet játszik antiinflammatorikus és szervprotektív hatása.

A levoszimendán farmakodinamikája

A levoszimendán fél életideje 1 óra. Telítő dózis nélkül az egyensúlyi koncentrációt 4 óra alatt éri el. Az infúzió megszüntetése után a plazma koncentrációja gyorsan esik, de van egy aktív metabolitja, az OR-1896, amelynek eliminációs fél életideje 80 óra. 24 órás infúzió után szívelégtelen betegekben az OR-1896 csúcskoncentrációját körülbelül 48 óra múlva éri el, és két hét alatt tűnik

el a keringésből. Hemodinamikai hatása körülbelül 1 héttig tart. Szívűtékek során az aktív metabolit szintézise késik, csúcskoncentrációját a negyedik, ötödik napon éri el [10].

Módszer

Az irodalmi áttekintést a PubMed, az Index Medicus, az Excerpta Medica, a Reference Update és a BIOSIS adatbázisából nyertük. Az anyaggyűjtést 2017. augusztussal zártuk. A humán tanulmányok közül a prospektív, randomizált, kettős vaktanulmányokat és a metaanalíziseket vontuk be. Az egyes szerzők adatainak összehasonlítását nehezítette, hogy a levoszimendánt különböző módokon és körülmények között alkalmazták. A szakértői csapat aneszteziológusokból, szívsebészekből és kardiológusokból állt, mind a hét magyar szívcentrum és a gyermekszívcentrum képviselőit magában foglalta. A konszenzuskonferencia után a szakmai anyagot végleges formájának elnyerése érdekében e-mailen többször körbeküldtük, és a felmerülő újabb észrevételeket a dokumentumba beépítettük.

Eredmények

Metaanalízisek

Pollesello és mtsai [25] 2016-ban az addig megjelent 25 metaanalízist tekintették át, melyek több mint 6000 beteg adatait foglalják össze. Ebből 10 metaanalízis készült szívsebészeti beteganyagon. Nyolc végpontja a halálozás volt [9, 10, 26–31] és mindegyik statisztikailag szignifikáns rizikócsökkenést mutatott. Két metaanalízis végpontja a veseelégtelenség volt [21, 22,], mindkét esetben statisztikailag szignifikáns volt a rizikóredukció. Részletezve a metaanalíziseket:

Zangrillo és mtsai [26] készítették az első tanulmányt (139 beteg, 5 tanulmány), melynek elsődleges végpontja a posztoperatív troponinfelszabadulás volt. A levoszimendáncsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a troponinszint.

Landoni és mtsai [27] aktualizálták Zangrillóék analízisét (440 beteg, 10 tanulmány). Megállapításuk szerint a levoszimendán szignifikánsan csökkentette a halálozást (12,7%-ról 4,7%-ra).

Maharaj és mtsai [28] (17 tanulmány, 729 beteg) munkájában koszorúérműtek során a levoszimendán 11,4%-ról 4,9%-ra csökkentette a halálozást. Szintén szignifikánsan csökkent az intenzív osztályon eltöltött idő, a pitvarfibrillációk száma, a troponinfelszabadulás, és nőtt a szívindex.

Hernández és mtsai [29] (13 tanulmány, 654 beteg) analízisében a levoszimendán szignifikáns mértékben, 12,6%-ról 5,2%-ra csökkentette a halálozást.

Harrison és mtsai [8] (14 tanulmány, 1155 beteg) analízisében az alacsony ejekciós frakciójú (EF) csoportban a levoszimendának köszönhetően a halálozás szignifikánsan csökkent (−7,0%, 95% CI −11,0%, −3,1%; $p < 0,001$), míg a megtartott EF csoportjában nem volt szignifikáns különbség. A levoszimendánnal kezelt csoportban szintén szignifikánsan csökkent a dialízisigény, a műtét utáni pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága és a szívizom-károsodás mértéke.

Greco és mtsai [9] Bayesian-hálózat analízist végeztek (46 tanulmány, 2647 beteg), és az inodilatátoroknak a szívsebészeti műtétek túlélésére gyakorolt hatását vizsgálták. A következő gyógyszereket hasonlították össze: dobutamin, enoximon, milrinon, levoszimendán. Csak a levoszimendán csökkentette a placebóval szemben a halálozást.

Lim és mtsai [30] (14 tanulmány, 965 beteg) vizsgálatában, amelybe csak az alacsony EF-jú betegeket válogatták be, levoszimendán hatására szignifikánsan (9,5%-ról 4,2%-ra) csökkent a korai mortalitás.

Zhou és mtsai [31] (13 tanulmány, 1345 beteg) a műtét utáni akut veseelégtelenséget, a vesepótló kezelés szükségességét, a lélegeztetés hosszát, az intenzív osztályos tartózkodási időt és a halálozást vizsgálták. A levoszimendánnal kezelt csoport eredményei minden egyes esetben jobbak voltak a kontrollcsoportéinál. A halálozás vonatkozásában az OR 0,41 (95% CI, 0,27–0,62; $p < 0,002$) volt.

Niu és mtsai [21] (5 tanulmány, 529 beteg), valamint *Bove és mtsai* [22] (33 tanulmány, 3879 beteg) metaanalíziseikben az akut veseelégtelenség előfordulását vizsgálták szívűtét után. A levoszimendáncsoport adatai mindkét analízisben szignifikánsan kedvezőbbek voltak a kontrolléinál. *Niu*: OR, 0,44; 95% CI, 0,22–0,85; $p = 0,02$; *Bove*: OR, 0,52; 95% CI, 0,32–0,86; $p = 0,01$.

Az utóbbi időben megjelent három tanulmányban – CHEETAH [32], LEVO-CTS [33] és LICORN [34] – nem igazoltak szignifikáns mortalitáscsökkenést, de ezekben máshogy alkalmazták a levoszimendánt, mint az előző vizsgálatokban. A CHEETAH-tanulmányban például a szívűtét után kialakuló alacsony perctér-fogat kezelésére adták oly módon, hogy a standard terápiához adták hozzá vagy a levoszimendánt, vagy a placebót. Így nem tudták kihasználni a levoszimendának a szívre és az egyéb szervekre kifejtett védőhatását. Vélhetően ezért nem találtak különbséget a két csoport mortalitásában. A LEVO-CTS- és a LICORN-tanulmányban a levoszimendán alkalmazását 0,1 ug/kg/min dózisban az anesztézia indukciójánál kezdték, így a szer szintén nem fejthette ki szervvédő hatását olyan mértékben, mint a korábban megjelent tanulmányokban. A LEVO-CTS-tanulmányban a rossz balkamra-funkcióval rendelkező koszorúérműtött betegek alcsoportjában még így is szignifikánsan jobb volt a halálozás. Mindhárom tanulmány biztonságosnak találta a levoszimendán alkalmazását.

Szívűtműtét típusok

A levoszimendán alkalmazásával kapcsolatban coronariabypassműtétek esetén található a legtöbb közlemény. A legjelentősebb evidencia az alacsony EF-jú betegek szívűtődő motoron végzett koszorúérműtéteire vonatkozik. *Levin és mtsai* [35] 252 koszorúérbeteget randomizáltak, akiknek EF-értéke 25%-nál kisebb volt. Műtét előtt 10 ug/kg bolus dózist adtak 1 órán át, majd 0,1 ug/kg/min infúziót 23 órán át. Ennek hatására szignifikánsan csökkent a halálozás (12,8%-ról 3,9%-ra), az intraaorticus ballonpumpa (IABP) használata (30,4%-ról 6,3%-ra), valamint a második inotrop szer és a vasopressor használata is. Ezt erősíti *Harrison és mtsai* metaanalízise is [8], amelyben szignifikáns halálozási különbség csak az alacsony EF csoportjában volt a levoszimendán javára, a megtartott balkamra-funkciójú betegek esetében nem volt szignifikáns különbség.

Billentű- és kombinált műtétek esetén kisebb számú beteganyag áll rendelkezésre. *Lahtinen és mtsai* [36] billentűműtétek és kombinált koszorúér- és billentűműtétek esetén alkalmazták a levoszimendánt az anesztézia indukciója után. 24 ug/kg bolus dózist adtak 30 perc alatt, majd 0,2 ug/kg/min 24 órán át. A műtét utáni szívelégtelenség szignifikánsan ritkábban fordult elő a levoszimendáncsoportban (15%), mint a placebo csoportban (58%). A levoszimendán alkalmazásával összefüggésben szintén szignifikánsan kevesebb volt az IABP és más inotrop szer használata, de a halálozásban nem volt különbség. Aortabillentű-szűkület műtéti megoldása során *Jørgensen és mtsai* [37] a levoszimendán pozitív luzitrop hatását mutatták ki balkamra-hipertónia esetén. Szívtultrahanggal vizsgálva a betegeket, a levoszimendáncsoportban minden diasztolés funkcióra vonatkozó ultrahangos paraméter szignifikánsan jobb volt, mint a placebo csoportban (izovolumetriás relaxációs idő, a korai diasztolés telődés decelerációs lejtőjének időtartama, a korai és késői diasztolés telődés csúcsebessége). Ezzel párhuzamosan nőtt a szív egy összehúzódásával kilökött vér mennyisége is. A mitralis billentű és a koszorúér kombinált műtéteinél [38] a levoszimendánkezelést az IABP-vel összehasonlítva szignifikánsan kevesebb volt az intenzív osztályos tartózkodási idő (2,5, illetve 5 nap), de nem volt szignifikáns a halálozási különbség.

Jobbkamra-funkció

A levoszimendán javította a jobb kamra összehúzódásának erejét, és csökkentette a pulmonalis érellenállást [39]. Továbbá a levoszimendán javította a jobbkamra-funkciót a bal kamrát helyettesítő műszív beültetésekor is [40]. Levoszimendán-előkezelés mellett a bal kamrai műszívbeültetésen átesett betegek 20 hónapos túlélése javult [41].

Szakértői ajánlás

Az irodalmi adatok, a hét magyar szívcentrum és a gyermekszívcentrum tapasztalatai alapján a magyar szakértői ajánlás a levoszimendán alkalmazására a következőkben foglalható össze:

1. A levoszimendán alkalmazása: CABG-műtétek esetén, ha az EF \leq 25%, akkor javasolt, 25% $<$ EF \leq 30% EF esetén megfontolandó, 30–35%-os EF esetén megfontolható a kísérőbetegségek (vese, máj), a NYHA-stádium, az egyidejűleg fennálló egyéb szívbetegségek (billentyűbetegségek, jobbkamra-funkció) alapján.
2. Billentű szűkülete esetén a levoszimendán az úgynevezett „low flow low gradients” aortaszűkület kapcsán adható, de ilyenkor az fokozott elővigyázatosságot igényel (volumenstátusz, vasopressor) a vérnyomásesés veszélyessége miatt. Ebben az esetben szóba jön csak a műtőben történő alkalmazása.
3. Aortabillentű-elégtelenség esetén, ha az EF $<$ 35%, a levoszimendán alkalmazása javasolt.
4. Mitralisbillentű-elégtelenség fennállásakor a levoszimendán alkalmazása javasolt:
 - a) ha funkcionális elégtelenség esetén az EF $<$ 35%;
 - b) ha organikus az elégtelenség, vagy ha jobbkamra-diszfunkció, pulmonalis hipertónia áll fenn, és az EF 35–45% vagy kevesebb.
5. Mitralisbillentű-szűkület: súlyos jobbkamra-diszfunkció esetén egyedi megfontolás alapján a levoszimendánkezelés alkalmazható.
6. Jobbkamra-elégtelenség és pulmonalis hipertónia kapcsán a levoszimendánkezelés szintén felmerül. Akár elsődleges a jobbkamra-diszfunkció, akár pulmonalis hipertónia vagy balszívfél-elégtelenség következménye, javasolt a levoszimendán adása, ha
 - a) a TAPSE \leq 12 mm;
 - b) a TAPSE \leq 16 mm, a FAC \leq 36%, és mindehhez súlyos tricuspidalisbillentű-elégtelenség és csökkent jobbkamra-funkció társul;
 - c) pulmonalis hipertónia áll fenn (pulmonalis középnyomás \geq 35 Hgmm), a pulmonalis érellenállás \geq 3 Wood-egység, és egyidejűleg már csökkent a jobbkamra-funkció (jobb kamra \geq 40 mm és/vagy súlyos tricuspidalis regurgitatio és/vagy TAPSE \leq 16 mm).
7. Kombinált műtétek esetén a levoszimendánkezelés megfontolható egyéni rizikófelmére alapján, amikor az előzőekben leírt kritériumok egyike sem áll fenn, de több rizikófaktor összeadódik. Például: közepesen csökkent bal- és/vagy jobbkamra-funkció, súlyos kísérő betegségek (tüdő, vesse, máj), 120 percnél hosszabb aortalefogás stb.
8. Bal kamrai keringéstámogató eszköz beültetésekor a jobb kamra támogatására megfontolandó a levoszimendán adása. Mechanikus keringéstámogató esz-

közzől (ECMO-ról, VAD-ról) történő leszoktatás-kor szintén javasolt.

9. Szívtranszplantáció esetén levoszimendán műtét alatti és utáni adagolása megfontolandó.
10. Gyermekekori adagolás: A gyermekszívcentrumban az indikációk hasonlóak a felnőttekéihez, de jelenleg Magyarországon a levoszimendán alkalmazása gyermekkorban „off-label” kategóriának tekintett. Javasoljuk, hogy gyermek- és csecsemőellátás esetén is törzskönyvezve legyen a levoszimendán Magyarországon.

A levoszimendánalkalmazás módja a mellékhatások elkerülése érdekében

Műtét előtt 24 órával folyamatos infúzióban bolus nélkül. Így lehet kihasználni a szívre és más szervekre gyakorolt protektív, antiinflammatorikus hatását.

Ha a műtőben kezdjük el, a bolus adása megfontolható. A bolus nagysága 6–12 µg/kg. A fenntartó infúzió nagysága 6 centrumban 0,1 µg/kg/min, 1 centrumban 0,2 µg/kg/min.

Többszöri alkalmazásra lehet szükség a posztoperatív szakban az aktív metabolit szintézisének késése miatt.

A mellékhatások elkerülése, kezelése

1. A volumenstátusz rendezése.
2. A vasodilatatio ellensúlyozására norepinefrint adjunk.
3. A K⁺-szintet tartsuk 4 mmol/liter felett a ritmuszavarok elkerülésére.

Más gyógyszerekkel való kombinációja

1. Második inotrop szernek elsőként dobutamint adjunk, de ha kell, epinefrinnel vagy milrinonnal is kombinálhatjuk. Hármaskombináció nem javasolt. Két intézet nem javasolja a dopaminnal történő kombinációt.
2. Ha nem elég a kombináció, IABP bevezetése javasolt.
3. Béta-blokkoló megtartása, ACE-gátlók leállítása javasolt.

Preoperatív alkalmazásának feltételei

1. Kompetens személyzet.
2. Minimum szubintenzív elhelyezés.
3. Billentyűszűkülettel járó betegség esetén minden centrum invazív artériás nyomásmérést javasol.
4. Csak koszorúér-betegség esetén 4 centrum javasol invazív artériás nyomásmérést, 3 centrum elegendőnek tartja a noninvazív nyomásmérést.

Megbeszélés

A magyar és az európai szakértői vélemény között van némi eltérés [10]: Az európai ajánlásban 35%-nál húzzák meg a rossz balkamra-funkciót, és az alatt koszorúérműtéteknél javasolják. A magyar javaslatban 25% EF szerepel, és 25–35% között a kezelőorvosra bízva a választást. Billentyűbetegségek esetén az európai javaslatban sokan neutrális álláspontot képviseltek, és százalékos arányban jelentették meg az eltérő véleményeket. Ez annak köszönhető, hogy sok centrumnak Európában nincs tapasztalata a levoszimendán alkalmazásával billentyűbetegségek esetén. A magyar javaslatban viszont egyhangú volt a vélemény a levoszimendán alkalmazása mellett a fentebb részletezett kitételekkel. A monitorozásnál van még eltérés, az európai vélemény egyértelműen minden esetben invazív artériás nyomásmérést javasol. Mind az európai, mind a magyar javaslatban megfogalmazódnak a centrumok eltérő álláspontjai. Ezek még nem letisztultak, érvek-ellenérvek vannak, úgy gondoltuk, hogy helyes, ha megjelenítjük a még vitatott és még egyértelműen nem bizonyított álláspontokat.

Az irodalomban publikált metaanalízisek és az utolsó három kettős kontrollált randomizált vaktanulmány eredményei között lényeges különbség áll fenn. Az elmentmondás adódhat az adagolás módjából, mivel a 3 utóbbi tanulmányban nem preventíven, a műtét megelőző 24 órában adták a levoszimendánt, így az nem tudta szív- és veseprotektív, antiinflammatorikus hatásait kifejteni. A LEVO-CTS-tanulmány tervezésekor felmerült ez a probléma, de az Amerikai Egyesült Államokban uralkodó gyakorlat szerint a beteg a műtét napján érkezik, így nem lehet 24 órás előkezelést végezni. Viszont minden tanulmány megegyezett abban, hogy alkalmazása biztonságos. Az irodalom és a hazai centrumok tapasztalatai alapján jelenleg a súlyosan csökkent bal- és/vagy jobbkamra-funkció a levoszimendán fő indikációja szívűtétek során. A legmeggyőzőbb bizonyítékok koszorúérműtétek kapcsán állnak rendelkezésre. A legtöbb nyereséggel akkor jár alkalmazása, ha a műtét előtt 24 órával kezdjük el infúzióban alkalmazni, kihasználva a szívre és más szervekre kifejtett protektív, antiinflammatorikus hatásait. Beadásához szubintenzív körülmények, kompetens személyzet, monitorozás szükséges. Súlyos billentyűszűkület esetén invazív vérnyomásmérés szükséges a vérnyomáscsökkenés azonnali észlelésére és kezelésére. Ezen esetekben megfontolandó a műtét előtt közvetlenül a műtőben elkezdni adagolását.

Anyagi támogatás: Az ajánlás elkészítését az Orion Pharma Kft. támogatta.

Szerzői munkamegosztás: Az első szerző készítette el a közlemény vázát, koordinálta a konszenzus vitáját.

A többi szerző saját intézeti tapasztalatainak leírásával és az elektronikus úton történő vitával járult hozzá a közleményhez.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Rudiger A, Businger F, Streit M, et al. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients with acute heart failure. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 110–116.
- [2] Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444–2453.
- [3] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1527–1539.
- [4] Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, et al. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology* 2014; 120: 1098–1108.
- [5] Leprán I, Pollesello P, Vajda S, et al. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 48: 148–152.
- [6] Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg*. 1997; 85: 23–29.
- [7] Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*. 2012; 159: 82–87.
- [8] Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27: 1224–1232.
- [9] Greco T, Calabrò MG, Covello RD, et al. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth*. 2015; 114: 746–756.
- [10] Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 323–336.
- [11] Papp Z, Csapó K, Pollesello P, et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005; 23: 71–98.
- [12] Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2014; 174: 360–367.
- [13] McCully JD, Levitsky S. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection. *Arch Biochem Biophys*. 2003; 420: 237–245.
- [14] du Toit EF, Genis A, Opie LH, et al. A role for the RISK pathway and K_{ATP} channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 41–50.
- [15] Papp JG, Pollesello P, Varró AF, et al. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006; 11: 129–135.
- [16] Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2177–2182.
- [17] Wu X, Wu J, Yan X, et al. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Cardiology* 2014; 128: 202–208.
- [18] Husebye T, Eritsland J, Müller C, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 565–572.
- [19] Hein M, Roehl AB, Baumert JH, et al. Anti-ischemic effects of inotropic agents in experimental right ventricular infarction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53: 941–948.
- [20] Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med*. 2013; 41: 2328–2335.
- [21] Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, et al. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014; 63: 107–112.
- [22] Bove T, Matteazzi A, Belletti A, et al. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel*. 2015; 7: 35–46.
- [23] Alvarez J, Baluja A, Selas S, et al. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 719–727.
- [24] Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, et al. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med*. 2005; 33: 135–142.
- [25] Pollesello P, Parisis J, Kivikko M, et al. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016; 209: 77–83.
- [26] Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 23: 474–478.
- [27] Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010; 24: 51–57.
- [28] Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2011; 15: R140.
- [29] Hernández A, Miranda A, Parada A. Levosimendan reduces mortality in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2012; 59: 6–11.
- [30] Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, et al. Levosimendan reduces mortality in adults with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2015; 30: 547–554.
- [31] Zhou C, Gong J, Chen D, et al. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67: 408–416.
- [32] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2021–2031.
- [33] Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2032–2042.
- [34] Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass. The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 548–556.
- [35] Levin R, Degrange M, Del Mazo C, et al. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction.

- tion undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol.* 2012; 17: 125–130.
- [36] Lahtinen P, Pitkänen O, Pölonen P, et al. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomised, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2011; 39: 2263–2270.
- [37] Jörgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008; 117: 1075–1081.
- [38] Severi L, Lappa A, Landoni G, et al. Levosimendan versus intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25: 632–636.
- [39] Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, et al. Levosimendan: current data, clinical use, and future development. *Heart Lung Vessel* 2013; 5: 227–245.
- [40] Sponga S, Ivanitskaia E, Potapov E, et al. Preoperative treatment with levosimendan in candidates for mechanical circulatory support. *ASAIO J.* 2012; 58: 6–11.
- [41] Theiss HD, Grabmaier U, Kreissl N, et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2014; 38: 231–234.

(Szudi László dr.,
Budapest, Hun u. 11., 1135
e-mail: lszudi@t-online.hu)

„Ubi dolor, nos vocat.”
(A fájdalom hív bennünket.)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.oopenart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.

A cikk a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk nem kereskedelmi célból bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.